

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Uplizna 100 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de inebilizumab em 10 ml, com uma concentração de 10 mg/ml. A concentração final após a diluição é de 1,0 mg/ml.

Inebilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido numa linha celular de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 16,1 mg de sódio por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela. A solução tem um pH de aproximadamente 6,0 e uma osmolalidade de aproximadamente 280 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Uplizna é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com doenças do espectro da neuromielite ótica (NMOSD) que são seropositivos para a imunoglobulina G anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG) (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de NMOSD e com acesso a suporte médico apropriado para o controlo de potenciais reações severas, tais como reações relacionadas com a perfusão graves.

O doente deve ser monitorizado quanto a reações à perfusão durante a perfusão e pelo menos uma hora após a sua conclusão (ver secção 4.4).

Avaliações antes da primeira dose de inebilizumab

Antes do início do tratamento, devem ser realizadas análises para

- Quantificação das imunoglobulinas séricas, contagem de linfócitos B e hemograma completo com fórmula leucocitária (ver secções 4.3 e 4.4)
- Rastreamento do vírus da hepatite B (VHB) (ver secções 4.3 e 4.4)

- Rastreio do vírus da hepatite C (VHC) e tratamento iniciado antes de iniciar o inebilizumab (ver secção 4.4)
- Avaliação da presença de tuberculose ativa e testagem de infeção latente (ver secções 4.3 e 4.4)

Todas as imunizações com vacinas vivas atenuadas devem ser administradas de acordo com o plano nacional de vacinação pelo menos 4 semanas antes de iniciar o inebilizumab (ver secção 4.4).

Caso se pense que a perda de eficácia é causada pela imunogenicidade, o médico deve monitorizar as contagens de linfócitos B como uma medida direta do impacto clínico (ver secção 5.1).

Posologia

Doses iniciais

A dose de carga recomendada é de uma perfusão intravenosa de 300 mg (3 frascos para injetáveis de 100 mg) seguida, 2 semanas mais tarde, por uma segunda perfusão intravenosa de 300 mg.

Doses de manutenção

A dose de manutenção recomendada é de uma perfusão intravenosa de 300 mg a cada 6 meses. Inebilizumab destina-se a tratamento crónico.

Doses atrasadas ou em falta

Se uma perfusão de inebilizumab for esquecida, deve ser administrada logo que possível e não adiada até à próxima dose planeada.

Pré-medicação para reações relacionadas com a perfusão

Avaliação de infeções

Antes de cada perfusão de inebilizumab, deve-se determinar se existe alguma infeção clinicamente significativa. No caso de uma infeção, a perfusão de inebilizumab deve ser adiada até que a infeção se resolva.

Pré-medicação necessária

Deve ser administrada pré-medicação com um corticosteroide (p. ex., 80 mg–125 mg de metilprednisolona por via intravenosa ou o equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusão de inebilizumab e um anti-histamínico (p. ex., 25 mg–50 mg de difenidramina por via oral ou equivalente) e um antipirético (p. ex., 500 mg–650 mg de paracetamol por via oral ou equivalente) aproximadamente 30–60 minutos antes de cada perfusão de inebilizumab (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Inebilizumab foi administrado a 6 doentes idosos (≥ 65 anos de idade) em estudos clínicos. Com base nos dados limitados disponíveis, não é considerado necessário qualquer ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

Inebilizumab não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático grave. Contudo, não se justifica um ajuste posológico com base na função renal ou hepática porque as vias renal e hepática não são as vias principais de eliminação dos anticorpos monoclonais do tipo imunoglobulina (Ig) G (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de inebilizumab em crianças e adolescentes com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para via intravenosa.

Os frascos para injetáveis não devem ser agitados.

Os frascos para injetáveis devem ser conservados na vertical.

A solução preparada deve ser administrada por via intravenosa recorrendo a uma bomba de perfusão com uma velocidade crescente até estar concluída (aproximadamente 90 minutos) através de um cateter intravenoso contendo um filtro integrado de 0,2 micrones ou 0,22 micrones estéril de baixa ligação às proteínas, de acordo com o esquema apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Velocidade de perfusão recomendada para a administração, quando diluída numa bolsa de perfusão de 250 ml

Tempo decorrido (minutos)	Velocidade de perfusão (ml/hora)
0–30	42
31–60	125
61–conclusão	333

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Infecção ativa grave, incluindo infecção crónica ativa, tal como hepatite B
- Tuberculose ativa ou latente não tratada
- Antecedentes de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
- Estado grave de imunocompromisso
- Doenças malignas ativas

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações relacionadas com a perfusão e hipersensibilidade

Inebilizumab pode causar reações relacionadas com a perfusão e reações de hipersensibilidade, que podem incluir: cefaleias, náuseas, sonolência, dispneia, febre, mialgia, erupção cutânea ou outros sintomas. As reações relacionadas com a perfusão são mais frequentes com a primeira perfusão, mas também foram observadas durante perfusões subsequentes. Embora raras, ocorreram reações à perfusão graves em ensaios clínicos de inebilizumab (ver secção 4.8).

Antes da perfusão

Deve ser administrada pré-medicação com um corticosteroide (p. ex., 80 mg–125 mg de metilprednisolona por via intravenosa ou equivalente), um anti-histamínico (p. ex., 25 mg–50 mg de difenidramina por via oral ou equivalente) e um antipirético (p. ex., 500 mg–650 mg de paracetamol por via oral ou equivalente) (ver secção 4.2). Foi administrado um tratamento com corticosteroides orais durante 2 semanas (mais 1 semana de desmame) no início do tratamento com inebilizumab no estudo principal (ver secção 5.1).

Durante a perfusão

O doente deve ser monitorizado quanto a reações relacionadas com a perfusão. As recomendações para o controlo de reações à perfusão dependem do tipo e da gravidade das mesmas. Em caso de reações à perfusão potencialmente fatais, o tratamento deve ser interrompido imediata e permanentemente e deve ser administrado tratamento de suporte apropriado. Em caso de reações à perfusão menos graves, o controlo poderá envolver a interrupção temporária da perfusão, a redução da velocidade de perfusão e/ou a administração de tratamento sintomático.

Depois da perfusão

O doente deve ser monitorizado quanto a reações à perfusão durante, pelo menos, uma hora após a conclusão da perfusão.

Infeções

Inebilizumab causa a redução do número de linfócitos e dos níveis de Ig no sangue periférico, consistente com o mecanismo de ação de depleção de linfócitos B. Também foi comunicada redução do número de neutrófilos. Por conseguinte, inebilizumab poderá aumentar a suscetibilidade a infeções (ver secção 4.8).

Antes de iniciar o tratamento com inebilizumab, deve obter-se um hemograma completo recente (ou seja, realizado nos últimos 6 meses) com fórmula leucocitária e quantificação de imunoglobulinas. Recomenda-se igualmente avaliações periódicas do hemograma completo com fórmula leucocitária e quantificação de imunoglobulinas durante o tratamento e após a sua descontinuação até à reposição dos linfócitos B. Antes de cada perfusão de inebilizumab, deve-se determinar se existe alguma infeção clinicamente significativa. Em caso de infeção, a perfusão de inebilizumab deve ser adiada até que a infeção se resolva. Os doentes devem ser alertados para comunicarem imediatamente sintomas de infeção ao seu médico. A descontinuação do tratamento deve ser considerada se um doente desenvolver uma infeção oportunista grave ou infeções recidivantes, caso os níveis de Ig indiquem compromisso do sistema imunitário.

As infeções reportadas com mais frequência por doentes com NMOSD tratados com inebilizumab durante o período controlado e aleatorizado (PCA) e o período em regime aberto (PRA) incluíram infeção do trato urinário (26,2%), nasofaringite (20,9%), infeção das vias respiratórias superiores (15,6%), gripe (8,9%) e bronquite (6,7%).

Reativação do vírus de hepatite B

Foi observado um risco de reativação do VHB com outros anticorpos depletadores de linfócitos B. Os doentes com VHB crónico foram excluídos de ensaios clínicos com inebilizumab. O rastreio do VHB deve ser efetuado para todos os doentes antes do início do tratamento com inebilizumab. Inebilizumab não deve ser administrado a doentes com hepatite ativa causada pelo VHB que são positivos para o antigénio de superfície da hepatite B (AgHBs) ou o anticorpo para o antigénio central da hepatite B (anti-HBc). Os doentes que são portadores crónicos do VHB (AgHBs+) devem consultar um especialista em doenças hepáticas antes e durante o tratamento (ver secção 4.3).

Vírus de hepatite C

Os doentes positivos para o VHC foram excluídos de ensaios clínicos com inebilizumab. É exigido o rastreio do VHC no início do estudo para a deteção e se iniciar o tratamento antes do início do tratamento com inebilizumab.

Tuberculose

Antes de iniciar o inebilizumab, os doentes devem ser avaliados quanto à presença de tuberculose ativa e testados quanto a uma possível infeção latente. Para os doentes com tuberculose ativa ou

rastreio positivo para tuberculose sem tratamento anterior apropriado, devem ser consultados especialistas em doenças infecciosas antes de iniciar o tratamento com inebilizumab.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A LMP é uma infecção viral do cérebro causada pelo vírus John Cunningham (VJC) que ocorre habitualmente em doentes imunocomprometidos e que pode resultar em morte ou incapacidade profunda. Foi observada infecção pelo VJC resultando em LMP em doentes tratados com outros anticorpos depletors de linfócitos B.

Em ensaios clínicos de inebilizumab, um participante faleceu após o desenvolvimento de novas lesões cerebrais, para as quais não foi possível estabelecer um diagnóstico definitivo. Contudo, o diagnóstico diferencial incluiu um surto de NMOSD atípico, LMP ou encefalomielite disseminada aguda.

Os médicos devem estar atentos a sintomas clínicos ou achados em exames de ressonância magnética (RM) que possam ser sugestivos de LMP. Os achados de RM poderão ser evidentes antes da ocorrência de sinais ou sintomas clínicos. Os sintomas típicos associados a LMP são diversos, progridem ao longo de vários dias ou semanas e incluem fraqueza muscular progressiva num dos lados do corpo ou falta de coordenação dos membros, perturbações da visão e alterações do raciocínio, da memória e da orientação, resultando em confusão e alterações da personalidade.

Com o aparecimento do primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LMP, o tratamento com inebilizumab deve ser suspenso até ser excluído o diagnóstico de LMP. Deve ser ponderada a realização de avaliações adicionais, incluindo uma consulta com um neurologista, a realização de uma RM, de preferência, com contraste, a análise do líquido cefalorraquidiano quanto à presença de ADN viral de JC e a repetição das avaliações neurológicas. Em caso de confirmação, o tratamento com inebilizumab deve ser descontinuado.

Neutropenia de início tardio

Foram notificados casos de neutropenia de início tardio (ver secção 4.8). Embora alguns casos tenham sido de Grau 3, a maioria foi de Grau 1 ou 2. Foram notificados casos de neutropenia de início tardio pelo menos 4 semanas após a última perfusão de inebilizumab. Em doentes com sinais e sintomas de infecção, recomenda-se a quantificação dos neutrófilos no sangue.

Tratamento de doentes gravemente imunocomprometidos

Os doentes em estado grave de imunocompromisso não podem ser tratados até a situação ser resolvida (ver secção 4.3).

Inebilizumab não foi testado em conjunto com outros imunossupressores. Se for associado a outra terapêutica imunossupressora, considerar o potencial para o aumento dos efeitos imunossupressores.

Não foram estudados doentes com imunodeficiência adquirida ou congénita conhecida, incluindo infecção pelo VIH ou esplenectomia.

Vacinações

Todas as imunizações devem ser administradas de acordo com o plano nacional de vacinação pelo menos 4 semanas antes de iniciar o inebilizumab. A eficácia e a segurança da imunização com vacinas vivas atenuadas após a terapêutica com inebilizumab não foram estudadas e não se recomenda a vacinação com vacinas vivas atenuadas durante o tratamento e até à recuperação da contagem de linfócitos B.

Os lactentes cujas mães foram expostas ao inebilizumab durante a gravidez não devem receber vacinas vivas atenuadas antes de se confirmar a recuperação da contagem de linfócitos B no lactente. A depleção de linfócitos B nestes lactentes expostos poderá aumentar os riscos inerentes às vacinas vivas atenuadas. As vacinas inativadas, tal como indicado, poderão ser administradas antes da recuperação

da depleção de linfócitos B e dos níveis de Ig, mas deve ser ponderada a consulta com um especialista qualificado para avaliar se foi gerada uma resposta imune protetora.

Tempo de recuperação dos linfócitos B

O tempo até à recuperação da contagem de linfócitos B após a administração de inebilizumab é desconhecido. Em 94% dos doentes manteve-se uma depleção de linfócitos B abaixo do limite normal inferior durante, pelo menos, 6 meses após o tratamento.

Gravidez

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de inebilizumab durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contraceção (ver secção 4.6). As doentes devem ser alertadas para que, se estiverem grávidas ou se planeiam engravidar enquanto estão a tomar inebilizumab, devem informar o seu profissional de saúde. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultam numa taxa de gravidez inferior a 1%) enquanto estiverem a receber Uplizna e durante 6 meses após a última administração de Uplizna.

Doenças malignas

Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de doença maligna. Com base na experiência limitada com inebilizumab em NMOSD (ver secção 4.8), os dados atuais não parecem sugerir qualquer risco acrescido de doença maligna. Contudo e à data, o risco possível de desenvolvimento de tumores sólidos não pode ser excluído.

Teor em sódio

Este medicamento contém 48,3 mg de sódio por dose, equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A via de eliminação principal para os anticorpos terapêuticos é a depuração através do sistema reticuloendotelial. As enzimas do citocromo P450, as bombas de efluxo e os mecanismos de ligação de proteínas não estão envolvidos na depuração dos anticorpos terapêuticos. Por conseguinte, o risco potencial de interações farmacocinéticas entre o inebilizumab e outros medicamentos é baixo.

Vacinações

A eficácia e a segurança da imunização com vacinas vivas atenuadas após a terapêutica com inebilizumab não foram estudadas. A resposta à vacinação pode ficar comprometida quando ocorre depleção dos linfócitos B. Recomenda-se que os doentes completem as imunizações antes de iniciar a terapêutica com inebilizumab (ver secção 4.4).

Imunossuppressores

Inebilizumab foi testado e destina-se a ser utilizado em monoterapia para esta indicação. Não existem dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia de associar inebilizumab a outros imunossuppressores. No estudo principal, foi administrado um tratamento com corticosteroides orais durante 2 semanas (mais 1 semana de desmame) a todos os doentes após a primeira administração de inebilizumab.

A utilização concomitante de inebilizumab com imunossuppressores, incluindo corticosteroides sistémicos, poderá aumentar o risco de infeção. Os efeitos de inebilizumab nos linfócitos B e nas imunoglobulinas podem persistir durante 6 meses ou mais após a sua administração.

Ao iniciar inebilizumab após outras terapêuticas imunossupressoras com efeitos imunes prolongados ou ao iniciar outras terapêuticas imunossupressoras com efeitos imunes prolongados após inebilizumab, a duração e o modo de ação destes medicamentos devem ser levados em consideração devido aos potenciais efeitos imunossupressores aditivos (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultam numa taxa de gravidez inferior a 1%) enquanto estiverem a receber Uplizna e durante 6 meses após a última administração de Uplizna.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de inebilizumab em mulheres grávidas é limitada. Inebilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 e sabe-se que as imunoglobulinas atravessam a barreira placentária. Foi reportada depleção de linfócitos B temporária no sangue periférico e linfocitopenia em lactentes cujas mães foram expostas a outros anticorpos depletors de linfócitos B durante a gravidez.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva; contudo, esses estudos revelaram uma depleção de linfócitos B nos fígados fetais da descendência (ver secção 5.3).

O tratamento com inebilizumab deve ser evitado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mãe ultrapasse o potencial risco para o feto.

No caso de exposição durante a gravidez, poderá ser de esperar uma depleção dos linfócitos B nos recém-nascidos devido às propriedades farmacológicas do fármaco e de acordo com os achados de estudos em animais (ver secção 5.3). Desconhece-se a duração potencial da depleção dos linfócitos B em lactentes expostos ao inebilizumab *in utero*, e o impacto da depleção dos linfócitos B na segurança e eficácia das vacinas (ver secções 4.4 e 5.1). Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorizados quanto à depleção de linfócitos B e devem ser adiadas quaisquer vacinações com vacinas virais vivas, tais como a vacina do Bacilo Calmette-Guérin (BCG), até à recuperação da contagem de linfócitos B do lactente (ver secção 4.4).

Amamentação

A utilização de inebilizumab em mulheres durante a amamentação não foi estudada. Desconhece-se se inebilizumab é excretado no leite humano. Nos humanos, a excreção de anticorpos do tipo IgG no leite ocorre durante os primeiros dias após o nascimento, mas decresce para concentrações baixas pouco tempo depois.

Consequentemente, não pode ser excluído um risco para o lactente durante este curto período. Após esse período, Uplizna pode ser utilizado durante a amamentação, se clinicamente necessário. Contudo, se a doente tiver sido tratada com Uplizna até aos últimos meses da gravidez, a amamentação pode começar imediatamente após o parto.

Fertilidade

Os dados sobre o efeito de inebilizumab na fertilidade humana são limitados; contudo, os estudos em animais revelaram redução da fertilidade. O significado clínico destes achados não clínicos é desconhecido (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A atividade farmacológica e as reações adversas reportadas até à data sugerem que os efeitos de inebilizumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas reportadas com mais frequência por doentes tratados com inebilizumab foram infeção do trato urinário (26,2%), nasofaringite (20,9%), infeção das vias respiratórias superiores (15,6%), artralgia (17,3%) e dorsalgia (13,8%) durante o PCA e o PRA.

As reações adversas graves reportadas com mais frequência por doentes tratados com inebilizumab durante o PCA e o PRA foram infeções (11,1%), (incluindo infeções do trato urinário [4,0%] e pneumonia [1,8%]) e NMOSD (1,8%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas reportadas no ensaio clínico de inebilizumab na NMOSD estão listadas na Tabela 2, de acordo com as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos da MedDRA	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário, infeção das vias respiratórias, nasofaringite, gripe	Muito frequentes
	Pneumonia, celulite, herpes zóster, sinusite	Frequentes
	Sepsia, abscesso subcutâneo, bronquiolite	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia, neutropenia, neutropenia de início tardio	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, dorsalgia	Muito frequentes

Classe de sistemas de órgãos da MedDRA	Reação adversa	Frequência
Exames complementares de diagnóstico	Imunoglobulinas diminuídas	Muito frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação relacionada com a perfusão	Muito frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Inebilizumab pode causar reações relacionadas com a perfusão, as quais podem incluir cefaleias, náuseas, sonolência, dispneia, febre, mialgia, erupção cutânea ou outros sintomas. Todos os doentes receberam pré-medicação. Foram observadas reações à perfusão em 9,2% dos doentes com NMOSD durante o primeiro curso de inebilizumab comparativamente a 10,7% dos doentes tratados com placebo. As reações relacionadas com a perfusão foram mais frequentes com a primeira perfusão, mas também foram observadas durante perfusões subsequentes. A maioria das reações relacionadas com a perfusão reportadas nos doentes tratados com inebilizumab foram de intensidade ligeira ou moderada.

Infeções

Foi reportada a ocorrência de uma infeção por 74,7% dos doentes com NMOSD tratados com inebilizumab durante o PCA e o PRA. As infeções mais frequentes incluíram infeção do trato urinário (26,2%), nasofaringite (20,9%), infeção das vias respiratórias superiores (15,6%), gripe (8,9%) e bronquite (6,7%). As infeções graves reportadas por mais do que um doente tratado com inebilizumab foram infeção do trato urinário (4,0%) e pneumonia (1,8%). Ver secção 4.4 para mais informações sobre as medidas a tomar em caso de infeção.

Infeções oportunistas e graves

Durante o PCA, não ocorreram infeções oportunistas em nenhum dos grupos de tratamento e ocorreu uma única reação adversa infeciosa de Grau 4 (pneumonia atípica) num doente tratado com inebilizumab. Durante o PRA, 2 doentes tratados com inebilizumab (0,9%) tiveram uma infeção oportunista (uma das quais não foi confirmada) e 3 doentes tratados com inebilizumab (1,4%) tiveram uma reação adversa infeciosa de Grau 4. Ver secção 4.4 para mais informações sobre as medidas a tomar em caso de infeção.

Alterações laboratoriais

Imunoglobulinas diminuídas

De forma consistente com o seu mecanismo de ação, os níveis médios de imunoglobulinas diminuiram com a utilização de inebilizumab. No final do PCA com 6,5 meses de duração, as percentagens de doentes com níveis de imunoglobulinas abaixo do limite normal inferior eram as seguintes: IgA 9,8% para inebilizumab e 3,1% para placebo; IgE 10,6% para inebilizumab e 12,5% para placebo; IgG 3,8% para inebilizumab e 9,4% para placebo e IgM 29,3% para inebilizumab e 15,6% para placebo. Foi reportada uma única reação adversa de diminuição da IgG (Grau 2, durante o PRA). A percentagem de doentes tratados com inebilizumab com níveis de IgG abaixo do limite normal inferior no ano 1 foi de 7,4% e de 9,9% no ano 2. Com uma mediana da exposição de 3,2 anos, a frequência de diminuição

moderada de IgG (300 mg/dl a < 500 mg/dl) foi de 14,2% e a frequência de diminuição grave de IgG (< 300 mg/dl) foi de 3,6%.

Número de neutrófilos diminuído

Após 6,5 meses de tratamento, foram observadas contagens de neutrófilos entre $1,0 \times 10^9/l$ e $1,5 \times 10^9/l$ (Grau 2) em 7,5% dos doentes tratados com inebilizumab *versus* 1,8% dos doentes tratados com placebo. Foram observadas contagens de neutrófilos entre $0,5 \times 10^9/l$ e $1,0 \times 10^9/l$ (Grau 3) em 1,7% dos doentes tratados com inebilizumab *versus* 0% dos doentes tratados com placebo. A neutropenia foi, em geral, temporária e não foi associada a infecções graves.

Número de linfócitos diminuído

Após 6,5 meses de tratamento, foi observada uma diminuição do número de linfócitos com mais frequência nos doentes tratados com inebilizumab comparativamente ao placebo: foram observadas contagens de linfócitos entre $500/mm^3$ e $< 800/mm^3$ (Grau 2) em 21,4% dos doentes tratados com inebilizumab *versus* 12,5% dos doentes tratados com placebo. Foram observadas contagens de linfócitos entre $200/mm^3$ e $< 500/mm^3$ (Grau 3) em 2,9% dos doentes tratados com inebilizumab *versus* 1,8% dos doentes tratados com placebo. Este achado é consistente com o mecanismo de ação de depleção de linfócitos B, uma vez que os linfócitos B são um subconjunto da população global de linfócitos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A dose mais elevada de inebilizumab testada em doentes autoimunes foi de 1 200 mg, administrada sob a forma de duas perfusões intravenosas de 600 mg com um intervalo de 2 semanas. As reações adversas foram semelhantes às observadas no estudo clínico principal de inebilizumab.

Não existe um antídoto específico em caso de sobredosagem; a perfusão deve ser interrompida imediatamente e o doente deve ser observado quanto à ocorrência de reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4). O doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto à presença de sinais ou sintomas de reações adversas e devem ser instituídos cuidados de suporte, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA47

Mecanismo de ação

Inebilizumab é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao CD19, um antigénio da superfície celular presente em linfócitos pré-B e B maduros, incluindo plasmablastos e outros plasmócitos. Após a ligação à superfície celular dos linfócitos B, o inebilizumab promove a citólise dependente de anticorpos (ADCC) e a fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP). Pensa-se que os linfócitos B desempenham um papel central na patogénese das NMOSD. O mecanismo exato através do qual o inebilizumab exerce os seus efeitos terapêuticos na NMOSD é desconhecido, mas pressupõe-se que envolva a depleção dos linfócitos B e poderá incluir a supressão da produção de

anticorpos, a apresentação de antígeno, a interação entre linfócitos B e T e a produção de mediadores inflamatórios.

Efeitos farmacodinâmicos

A farmacodinâmica do inebilizumab foi avaliada num ensaio com linfócitos B CD20+, uma vez que o inebilizumab pode interferir com o ensaio com linfócitos B CD19+. O tratamento com inebilizumab reduz as contagens de linfócitos B CD20+ no sangue nos 8 dias a seguir à perfusão. Num estudo clínico que incluiu 174 doentes, as contagens de linfócitos B CD20+ foram reduzidas para menos do limite normal inferior em 4 semanas em 100% dos doentes tratados com inebilizumab e permaneceram abaixo do limite normal inferior em 94% dos doentes durante 28 semanas após o início do tratamento. O tempo até à recuperação da contagem de linfócitos B após a administração de inebilizumab é desconhecido.

No estudo principal de doentes com NMOSD, a prevalência de anticorpos antifármaco (AAF) foi de 14,7% no final do PRA; a incidência global de AAF emergentes com o tratamento foi de 7,1% (16 de 225) e a ocorrência e o título determinado em pontos temporais com AAF positivos diminuíram ao longo do tempo com o tratamento com inebilizumab. O estado “AAF positivo” pareceu não ter qualquer impacto clinicamente relevante nos parâmetros de FC e FD (linfócitos B) e não teve impacto no perfil de segurança a longo prazo. Não se constatou qualquer efeito aparente do estado de AAF na eficácia; contudo, o impacto não pode ser avaliado totalmente dada a baixa incidência de AAF associados ao tratamento com inebilizumab.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de inebilizumab para o tratamento de NMOSD foi estudada num ensaio clínico aleatorizado (3:1), em dupla ocultação, controlado por placebo em adultos com NMOSD seropositivos ou seronegativos para AQP4-IgG. O estudo incluiu doentes que tinham tido, pelo menos, um surto agudo de NMOSD no ano anterior ou, pelo menos, 2 surtos nos 2 anos anteriores com necessidade de terapêutica de resgate (p. ex., esteroides, plasmaférese, imunoglobulinas intravenosas) e com uma pontuação $\leq 7,5$ na Escala expandida de estado de incapacidade (*Expanded Disability Severity Scale*, EDSS) (doentes com uma pontuação de 8,0 eram elegíveis, desde que fossem razoavelmente capazes de participar). Os doentes eram excluídos se tivessem sido tratados anteriormente com terapêuticas imunossupressoras dentro de um intervalo especificado para cada uma das terapêuticas. Não eram permitidas terapêuticas imunossupressoras de base para a prevenção de surtos de NMOSD. Foi administrado um tratamento com corticosteroides orais durante 2 semanas (mais 1 semana de desmame) no início do tratamento com inebilizumab no estudo principal.

Os doentes foram tratados com perfusões intravenosas de 300 mg de inebilizumab no dia 1 e no dia 15 ou placebo correspondente e, em seguida, foram seguidos durante um período máximo de 197 dias ou até à ocorrência de um surto atribuído à doença, designado por período controlado aleatorizado (PCA). Todos os potenciais surtos foram avaliados por uma Comissão de Adjudicação (CA) independente e em ocultação, a qual determinava se o surto cumpria os critérios definidos no protocolo. Os critérios de surto englobavam surtos em todos os domínios afetados pela NMOSD (nevríte ótica, mielite, cérebro e tronco cerebral) e incluíam critérios baseados exclusivamente em manifestações clínicas significativas, bem como critérios que amplificavam sinais clínicos mais modestos mediante a utilização de RM (ver Tabela 3).

Tabela 3. Resumo dos critérios definidos no protocolo para um surto de NMOSD

Domínio	Sintomas representativos	Sinais apenas clínicos	Sinais clínicos E radiológicos
Nervo ótico	Visão turva Perda de visão Dor ocular	8 critérios baseados em alterações na acuidade visual ou defeito pupilar aferente relativo (DPAR)	3 critérios baseados em alterações na acuidade visual ou DPAR E presença de achados correspondentes no nervo ótico em RM

Domínio	Sintomas representativos	Sinais apenas clínicos	Sinais clínicos E radiológicos
Medula espinhal	Dor radicular ou profunda Parestesia nas extremidades Fraqueza muscular Disfunção dos esfíncteres Sinal de Lhermitte (não isolado)	2 critérios baseados em alterações em pontuações funcionais piramidais, vesicais/intestinais ou sensoriais	2 critérios baseados em alterações em pontuações funcionais piramidais, vesicais/intestinais ou sensoriais E achados correspondentes na medula espinhal em RM
Tronco cerebral	Náuseas Vômitos intratáveis Soluços intratáveis Outros sinais neurológicos (p. ex., visão dupla, disartria, disfagia, vertigens, paralisia oculomotora, fraqueza muscular, nistagmo, outras anomalias dos nervos cranianos)	Nenhum	2 critérios baseados em sintomas ou alterações em pontuações funcionais do tronco cerebral/cerebelo E achados correspondentes no tronco cerebral em RM
Cérebro	Encefalopatia Disfunção hipotalâmica	Nenhum	1 critério baseado em alterações em pontuações funcionais cerebrais/sensoriais/piramidais E achados correspondentes no cérebro em RM

Os doentes que tinham tido surtos determinados pela CA durante o PCA ou que concluíam a consulta do dia 197 sem surtos, terminavam o PCA e tinham a opção de serem incluídos num PRA e iniciar ou continuar o tratamento com inebilizumab.

No total, foram incluídos 230 doentes: 213 doentes eram seropositivos para AQP4-IgG e 17 eram seronegativos; 174 doentes foram tratados com inebilizumab e 56 doentes foram tratados com placebo no PCA do estudo. Dos 213 doentes seropositivos para AQP4-IgG, 161 foram tratados com inebilizumab e 52 foram tratados com placebo no PCA do estudo. As características iniciais e os resultados de eficácia são apresentados para os doentes seropositivos para AQP4-IgG.

Os dados demográficos e as características da doença estavam equilibrados entre os 2 grupos de tratamento (ver Tabela 4).

Tabela 4. Características demográficas e iniciais dos doentes com NMOSD seropositivos para AQP4-IgG

Característica	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Global N = 213
Idade (anos): média (desvio padrão [DP])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Idade ≥ 65 anos, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Sexo: Masculino, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Sexo: Feminino, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
Escala expandida de estado de incapacidade (EDSS): pontuação média (DP)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Duração da doença (anos): média (DP)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Número de recidivas anteriores: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Taxa anual de recidivas: média (DP)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

Foi iniciada terapêutica de resgate, conforme necessário, em caso de surto de NMOSD. Todos os doentes foram pré-medicados antes da administração do medicamento experimental para reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia era o tempo (dias) entre o dia 1 e o aparecimento de um surto de NMOSD, tal como determinado pela CA, até ao dia 197, inclusive. Medições adicionais do parâmetro de avaliação secundário principal incluíam o agravamento da EDSS na última consulta do PCA face ao valor inicial, a alteração da pontuação de acuidade visual binocular com baixo contraste medida com um optótipo com C de Landolt com baixo contraste na última consulta do PCA face ao valor inicial, o número de lesões ativas totais cumulativas detetadas por RM (lesões em T2 novas/aumentadas ou novas lesões realçadas pelo gadolínio) durante o PCA e o número de hospitalizações relacionadas com a NMOSD. Considerava-se que um doente tinha um agravamento na pontuação EDSS se um dos seguintes critérios fosse cumprido: (1) agravamento de 2 ou mais pontos na pontuação EDSS para doentes com uma pontuação de 0 no início do estudo; (2) agravamento de 1 ou mais pontos na pontuação EDSS para doentes com uma pontuação de 1 a 5 no início do estudo; (3) agravamento de 0,5 ou mais pontos na pontuação EDSS para doentes com uma pontuação de 5,5 ou mais no início do estudo. Embora não estivesse disponível qualquer comparador durante o PRA, foi determinada a taxa anual de surtos para os tratamentos aleatorizado e em regime aberto.

Os resultados em doentes seropositivos para AQP4-IgG são apresentados na Tabela 5 e na Figura 1. Neste estudo, o tratamento com inebilizumab reduziu de forma estatisticamente significativa o risco de um surto de NMOSD, tal como determinado pela CA, comparativamente ao tratamento com placebo (razão de risco: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3% de redução do risco de um surto de NMOSD, tal como determinado pela CA), em doentes seropositivos para AQP4-IgG. Não se observou qualquer benefício do tratamento em doentes seronegativos para AQP4-IgG.

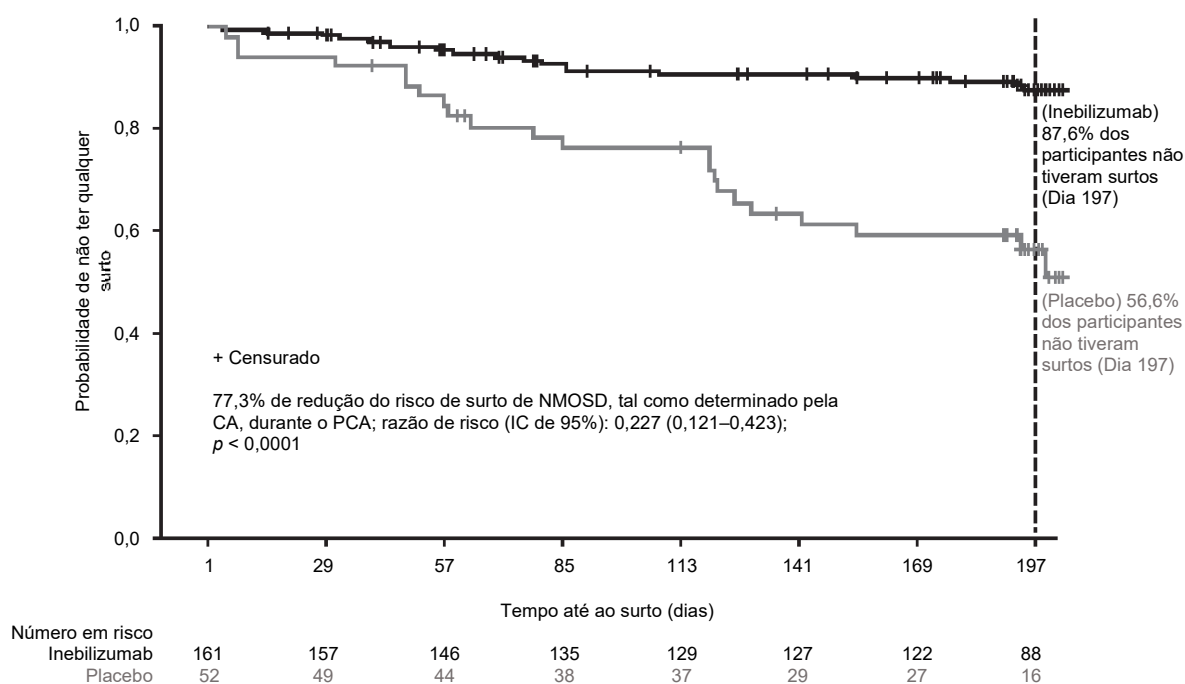
No grupo do inebilizumab, o agravamento da EDSS foi significativamente inferior do que no grupo do placebo (14,9% *versus* 34,6% dos participantes). Não se observaram diferenças na pontuação de acuidade visual binocular com baixo contraste entre os braços do estudo. O número cumulativo médio de lesões ativas totais detetadas por RM (1,7 *versus* 2,3) e o número cumulativo médio de hospitalizações relacionadas com NMOSD (1,0 *vs.* 1,4) estavam reduzidos no grupo de tratamento com inebilizumab.

Tabela 5. Resultados de eficácia no ensaio principal em doentes com NMOSD seropositivos para AQP4-IgG

	Grupo de tratamento	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Tempo até ao surto, tal como determinado pela comissão de adjudicação (parâmetro de avaliação primário da eficácia)		
Número (%) de doentes com surto	22 (42,3%)	18 (11,2%)
Razão de risco (IC de 95%) ^a	0,227 (0,1214; 0,4232)	
Valor de p^a	< 0,0001	

^a Método de regressão de Cox, com o placebo como o grupo de referência.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier do tempo até ao primeiro surto de NMOSD, tal como determinado pela CA, durante o PCA em doentes seropositivos para AQP4-IgG



CA: comissão de adjudicação; AQP4-IgG: imunoglobulina G anti-aquaporina 4; IC: intervalo de confiança; NMOSD: doenças do espectro da neuromielite ótica; RCA: período controlado aleatorizado.

Durante o PCA e o PRA, a taxa anual de surtos de NMOSD, tal como determinado pela CA, foi analisada como parâmetro de avaliação secundário e nos doentes seropositivos para AQP4 IgG tratados com inebilizumab o resultado foi de 0,09.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com inebilizumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica em NMOSD (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Inebilizumab é administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa.

Distribuição

Com base numa análise de farmacocinética populacional, os volumes de distribuição central e periférica típicos estimados do inebilizumab foram de 2,95 l e 2,57 l, respetivamente.

Biotransformação

Inebilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 que é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas pelo organismo.

Eliminação

Em doentes adultos com NMOSD, a semivida de eliminação terminal foi de aproximadamente 18 dias. A partir da análise de farmacocinética populacional, a depuração sistémica estimada do inebilizumab pela via de eliminação de primeira ordem foi de 0,19 l/dia. Para níveis baixos de exposição farmacocinética, é provável que o inebilizumab seja sujeito a depuração mediada pelo recetor (CD19),

a qual diminui com o tempo, presumivelmente devido à depleção dos linfócitos B causada pelo tratamento com inebilizumab.

Populações especiais

População pediátrica

Inebilizumab não foi estudado em adolescentes ou crianças.

Idosos

Com base numa análise de farmacocinética populacional, a idade não afetou a depuração do inebilizumab.

Sexo, raça

Uma análise de farmacocinética populacional indicou que não existe qualquer efeito significativo do sexo ou da raça na depuração do inebilizumab.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos clínicos formais para investigar o efeito do compromisso renal no inebilizumab. Devido ao elevado peso molecular e ao tamanho hidrodinâmico de um anticorpo monoclonal do tipo IgG, não é de esperar que o inebilizumab seja filtrado através do glomérulo. Com base numa análise de farmacocinética populacional, a depuração do inebilizumab em doentes com diversos graus de compromisso renal foi comparável à de doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada normal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos clínicos formais para investigar o efeito do compromisso hepático no inebilizumab. Nos ensaios clínicos, nenhum indivíduo com compromisso hepático grave foi exposto ao inebilizumab. Os anticorpos monoclonais do tipo IgG não são depurados principalmente pela via hepática; por conseguinte, não é de esperar que uma alteração na função hepática possa influenciar a depuração do inebilizumab. Com base numa análise de farmacocinética populacional, os biomarcadores da função hepática (AST, ALP e bilirrubina) no início do estudo não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante na depuração do inebilizumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Inebilizumab foi avaliado num estudo combinado de fertilidade e desenvolvimento embriofetal em ratinhos transgénicos macho e fêmea que expressam o CD19 humano (huCD19 Tg) para doses intravenosas de 3 mg/kg e 30 mg/kg. Não se constatou qualquer efeito no desenvolvimento embriofetal; contudo, ocorreu uma redução relacionada com o tratamento no índice de fertilidade para as duas doses testadas. A relevância deste achado para o ser humano é desconhecida. Adicionalmente, ocorreu um decréscimo nas populações de linfócitos B no local do desenvolvimento dos linfócitos B em fetos de ratinhos nascidos de animais tratados com inebilizumab comparativamente à descendência de animais de controlo, sugerindo que o inebilizumab atravessa a placenta e diminui os linfócitos B.

Foram colhidas poucas amostras toxicocinéticas no estudo combinado de fertilidade e desenvolvimento embriofetal; baseado na concentração máxima (C_{max}) da primeira dose, os múltiplos da exposição para 3 mg/kg e 300 mg/kg em ratinhos huCD19 Tg fêmea foram de 0,4 vezes e 4 vezes, respetivamente, para a dose terapêutica clínica de 300 mg.

Num estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratinhos transgénicos, a administração de inebilizumab às mães entre o dia 6 da gestação e o dia 20 da lactação resultou na depleção das populações de linfócitos B nas crias no dia 50 pós-natal. As populações de linfócitos B das crias tinham recuperado no dia 357 pós-natal. A resposta imune a neoantígenos nas crias de animais

tratados com inebilizumab estava diminuída em relação às crias dos animais de controlo, o que é sugestivo de compromisso da função normal dos linfócitos B.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Cloreto de sódio
Trealose di-hidratada
Polissorbato 80 [E433]
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Prazo de validade após diluição

A solução para perfusão preparada deve ser administrada imediatamente. Se não for administrada imediatamente, conservar durante um máximo de 24 horas no frigorífico entre 2 °C e 8 °C ou 4 horas à temperatura ambiente antes do início da perfusão.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro Tipo I com uma rolha elastomérica e uma cápsula de alumínio destacável cinzenta clara.
Apresentação em embalagem com 3 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Preparação da solução para perfusão

Antes de iniciar a perfusão intravenosa, a solução para perfusão preparada deve estar à temperatura ambiente, entre 20 °C e 25 °C.

O concentrado deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas e descoloração. O frasco para injetáveis deve ser eliminado se a solução estiver turva, descolorada ou contiver partículas estranhas em suspensão.

- O frasco para injetáveis não deve ser agitado.

- O frasco para injetáveis deve ser conservado na vertical.
- Utilize uma bolsa de perfusão com 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Não utilize outros solventes para diluir o inebilizumab, pois a sua utilização não foi testada.
- Retire 10 ml de Uplizna de cada um dos 3 frascos para injetáveis existentes na embalagem e transfira um total de 30 ml para a bolsa de perfusão de 250 ml. Misture a solução diluída por inversão suave. Não agite a solução.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1602/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de abril de 2022.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703 EUA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de UPLIZNA em cada Estado-Membro, o Titular da AIM tem de chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente sobre o conteúdo e o formato do programa educativo, incluindo dos meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O Titular da AIM deverá assegurar que em cada Estado-Membro onde UPLIZNA é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que se prevê que irão prescrever e utilizar UPLIZNA têm acesso e/ou recebem o seguinte pacote educativo:

- Um **cartão do doente**

O **cartão do doente** deverá conter as seguintes mensagens-chave:

- O que é inebilizumab e como atua
- O que são as doenças do espectro da neuromielite ótica (NMOSD)
- Informação de que o tratamento com inebilizumab poderá aumentar o risco de infeções graves, reativação viral, infeções oportunistas e LMP
- Uma mensagem de advertência para procurar assistência médica logo que surjam sinais e sintomas de infeção e de LMP
- Uma mensagem de advertência para os profissionais de saúde que tratam o doente em qualquer ocasião, incluindo em situações de emergência, de que o doente está a receber inebilizumab
- Dados de contacto do médico/centro clínico que está a tratar o doente

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Uplizna 100 mg concentrado para solução para perfusão
inebilizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de inebilizumab (10 mg/ml)

Após a diluição, a concentração final da solução a ser perfundida é de 1,0 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, cloreto de sódio, trealose di-hidratada e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
3 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa.
Tem de ser diluído antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não agitar.
Conservar os frascos para injetáveis na vertical.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Prazo de validade após diluição

Administrar a solução para perfusão preparada imediatamente. Se não for administrada imediatamente, conservar durante um máximo de 24 horas no frigorífico entre 2 °C e 8 °C ou 4 horas à temperatura ambiente antes do início da perfusão.

Data de eliminação:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1602/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE VIDRO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uplizna 100 mg concentrado estéril
inebilizumab
Para utilização IV após diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Uplizna 100 mg concentrado para solução para perfusão inebilizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Uplizna e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Uplizna lhe ser administrado
3. Como é administrado Uplizna
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Uplizna
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Uplizna e para que é utilizado

Uplizna contém a substância ativa inebilizumab e pertence a uma classe de medicamentos chamados anticorpos monoclonais. É uma proteína que tem como alvo células que produzem anticorpos no sistema imunitário (as defesas naturais do organismo), chamadas linfócitos B.

Uplizna é utilizado para reduzir o risco de surtos em adultos com uma doença rara chamada doenças do espectro da neuromielite ótica (NMOSD), que afeta os nervos dos olhos e a medula espinhal. Pensa-se que esta doença se deve ao facto de o sistema imunitário atacar os nervos do corpo por engano.

Uplizna é administrado a doentes com NMOSD cujos linfócitos B produzem anticorpos contra a aquaporina-4, uma proteína com um papel importante na função dos nervos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Uplizna

Não utilize Uplizna

- se tem **alergia ao inebilizumab** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção ativa grave, tal como hepatite B.
- se tem tuberculose ativa ou latente não tratada.
- se tem antecedentes de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma infeção do cérebro pouco frequente mas grave, causada por um vírus.
- se foi informado de que tem problemas graves do sistema imunitário.
- se tem cancro.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de Uplizna lhe ser administrado, se:

- tem ou suspeita que tem uma infeção.
- alguma vez tomou, está a tomar ou planeia tomar medicamentos que afetam o sistema imunitário ou outros tratamentos para a NMOSD. Estes medicamentos podem aumentar o seu risco de contrair uma infeção.

- alguma vez teve **hepatite B** ou é portador do vírus da hepatite B.
- foi vacinado recentemente ou tem alguma vacinação programada. Deve receber as vacinas necessárias pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento com Uplizna.

Reações relacionadas com a perfusão

Uplizna pode causar reações relacionadas com a perfusão, que podem incluir: dor de cabeça, enjoos (náuseas), sonolência, falta de ar, febre, dor muscular, erupção na pele ou outros sintomas. O tratamento poderá ser interrompido temporária ou permanentemente se ocorrerem sintomas.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes porque não foi estudado nesta população.

Outros medicamentos e Uplizna

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de este medicamento lhe ser administrado.

Gravidez

Uplizna não deve ser utilizado durante a gravidez pois o medicamento pode atravessar a placenta e afetar o bebé. Se pode engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos continuamente assim que começar a receber Uplizna. Se o seu médico recomendar que pare o tratamento, continue a utilizar métodos contraceptivos durante os 6 meses a seguir à última perfusão.

Amamentação

Desconhece-se se Uplizna passa para o leite materno. Se está a amamentar, fale com o seu profissional de saúde sobre a melhor maneira de alimentar o seu bebé, se vai começar o tratamento com Uplizna.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que Uplizna afete a sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas.

Uplizna contém sódio

Este medicamento contém 48 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada perfusão. Isto é equivalente a 2% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como é administrado Uplizna

Uplizna é administrado gota a gota (perfusão) numa veia, sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com NMOSD.

A dose recomendada é de 300 mg.

A primeira dose é seguida 2 semanas mais tarde por uma segunda dose e, daí em diante, uma dose a cada 6 meses.

Vai receber outros medicamentos meia hora a uma hora antes da perfusão, para reduzir o risco de efeitos indesejáveis. Um médico ou enfermeiro vai monitorizá-lo durante a perfusão e durante a hora seguinte.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico vai conversar consigo sobre os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe os riscos e os benefícios de Uplizna antes do tratamento.

Efeitos indesejáveis graves

A maioria dos **efeitos indesejáveis graves** são reações relacionadas com a perfusão e infeções (ver secção 2). Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento e mesmo após o tratamento ter terminado. Pode ter mais do que um efeito indesejável ao mesmo tempo. Se tiver uma reação relacionada com a perfusão ou uma infeção, contacte ou consulte o seu médico imediatamente.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- infeção da bexiga
- infeção do nariz, garganta, seios perinasais e/ou pulmões
- constipação
- gripe
- dor nas articulações
- dor nas costas
- diminuição das imunoglobulinas

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- número de glóbulos brancos no sangue inferior ao normal, que por vezes ocorre 4 semanas ou mais após a última dose de Uplizna
- seios perinasais congestionados, geralmente devido a uma infeção
- pneumonia (infeção dos pulmões)
- celulite, uma infeção bacteriana da pele potencialmente grave
- zona (herpes zóster, uma erupção na pele dolorosa, com formação de bolhas numa parte do corpo)
- reação à perfusão de Uplizna (ver acima “Reações relacionadas com a perfusão”)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infeção do sangue (sepsia), uma resposta anormalmente grave a uma infeção
- leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma infeção do cérebro pouco frequente mas grave, causada por um vírus
- abcesso (uma infeção sob a pele, geralmente causada por bactérias)
- bronquiolite, uma infeção das vias respiratórias causada por um vírus

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Uplizna

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

Não utilize este medicamento se verificar a existência de partículas de matéria e de descoloração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Uplizna

- A substância ativa é o inebilizumab.
- Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de inebilizumab.
- Os outros componentes são histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, cloreto de sódio, trealose di-hidratada e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Uplizna e conteúdo da embalagem

Uplizna 100 mg concentrado para solução para perfusão é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela fornecida sob a forma de uma embalagem com 3 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Horizon Therapeutics Ireland DAC
70 St. Stephen's Green
Dublin 2
D02 E2X4
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.